時空間スキャン統計量のp値計算のための逐次計算法

栗木　哲　数理・推論研究系　教授

本研究は，高橋邦彦客員准教授（名古屋大学准教授），原尚幸客員准教授（新潟大学准教授）との共同研究です．

1　空間疫学のスキャン統計量とそのp値

nカ所の各地域$i \in V = \{1, \dots, n\}$について，着目するイベント（例：患者）の発生数$X_i$が，その期待度数$\lambda_i$（例：患者の期待度数）とともに得られているとする．次の確率モデルを想定する．

$$X_i \sim \text{Poisson}(\theta_i \lambda_i) \quad \text{(独立に)}.$$

θ_iは SMR (Standardized Mortality Ratio) とよばれる．空間疫学では，ある地域クラスターではそれ以外の地域よりも SMR が大きいという状況を想定し，その地域クラスターをホットスポットとよぶ．

ホットスポットを検出するためには，事前にホットスポットの候補（スキャンウィンドウ）$\mathcal{Z} = \{Z_1, \dots, Z_M\}$, $Z_i \subset V$を設定し，帰無仮説 $H_0 : \theta_i \equiv \theta_0$ (一定)，対立仮説 $H_1 : \exists Z \in \mathcal{Z}$ s.t. $\theta_i = \theta_Z$ $(i \in Z)$, $= \theta_{\bar{Z}}$ $(i \notin Z)$, $\theta_Z > \theta_{\bar{Z}}$とする多重検定を行う．尤度比検定統計量は$\max_{Z \in \mathcal{Z}} \varphi_N(X_Z)$，ただし

$$\varphi_N(X_Z) = \begin{cases} N\left\{p\left(\frac{\hat{p}}{p}\log\frac{\hat{p}}{p} - \frac{\hat{p}}{p} + 1\right) + (1-p)\left(\frac{1-\hat{p}}{1-p}\log\frac{1-\hat{p}}{1-p} - \frac{1-\hat{p}}{1-p} + 1\right)\right\}, & \text{if } \frac{\hat{p}}{p} \geq 1, \\ 0, & \text{otherwise,} \end{cases}$$

$X_Z = (X_i)_{i \in Z}$, $N = \sum_{i \in V} X_i$, $\hat{p} = \sum_{i \in Z} X_i / \sum_{i \in V} X_i$, $p = \sum_{i \in Z} \lambda_i / \sum_{i \in V} \lambda_i$ で与えられる．

検出されたホットスポットの有意性を評価するための多重性調整p値は，最大値統計量の帰無仮説H_0の下での分布（N所与の条件付分布）から定義される．

$$P\left(\max_{Z \in \mathcal{Z}} \varphi_N(X_Z) \leq c\right) = E\left[\prod_{Z \in \mathcal{Z}} \chi_Z(X_Z) \,|\, N\right],$$

ただし$\chi_Z(X_Z) = 1\{\varphi_N(X_Z) \leq c\}$. 総和$N$を与えたときの$(X_i)_{i \in V}$の分布は多項分布$\text{Mult}(N; (p_i)_{i \in V})$，$p_i = \lambda_i / \sum_{i \in V} \lambda_i$である．

2　多項分布の分解と逐次計算

多項分布ベクトル

$$X_V = (X_1, \dots, X_l, X_{l+1}, \dots, X_m, X_{m+1}, \dots, X_n) \sim \text{Mult}(N; (p_1, \dots, p_n))$$

とその2つの周辺ベクトル

$$X_{B_1} = (\overbrace{X_1, \dots, X_l}^{X_{R_1}}, X_{l+1}, \dots, X_m)$$
$$(\underbrace{X_{l+1}, \dots, X_m}_{X_{C_1} = X_{B_1 \cap B_2}}, X_{m+1}, \dots, X_n) = X_{B_2}$$

を考える．X_Vの乱数は3ステップに分けて生成できる：

$$(M_2, N_1)|_N \sim \text{Mult}\left(N; \left(\textstyle\sum_{i \in B_2} p_i, \sum_{i \in R_1} p_i\right)\right),$$
$$X_{B_2}|_{M_2} \sim \text{Mult}\left(M_2; (p_i)_{i \in B_2} / \textstyle\sum_{i \in B_2} p_i\right),$$
$$X_{R_1}|_{N_1} \sim \text{Mult}\left(N_1; (p_i)_{i \in R_1} / \textstyle\sum_{i \in R_1} p_i\right).$$

この分解に対応して

$$E[\chi_1(X_{B_1})\chi_2(X_{B_2})] = E^{(M_2,N_1)|N}[E^{X_{B_2}|M_2}[E^{X_{R_1}|N_1}[\chi_2(X_{B_2})\chi_1(X_{B_1})]]]$$
$$= E^{(M_2,N_1)|N}[E^{X_{B_2}|M_2}[\chi_2(X_{B_2})\xi(N_1, X_{C_1})]]$$

ただし

$$\xi(N_1, X_{C_1}) = E^{X_{R_1}|N_1}[\chi_1(\underbrace{X_{C_1}, X_{R_1}}_{X_{B_1}})].$$

この関係式より，次の逐次計算が提案できる．

1. $X_{B_1} = (X_{C_1}, X_{R_1})$の要素のうち，$X_{C_1}$を固定し，$X_{R_1}$について期待値をとる．$\xi(N_1, X_{C_1})$は数表の形で保持する．
2. 残りのX_{B_2}について期待値をとる．

計算量（期待値計算における「和」の数）は，逐次計算による場合$O\left(N^{\max(|B_1|,|B_2|)}\right)$，逐次計算を用いない場合$O\left(N^{|B_1 \cup B_2|-1}\right)$．

3　マルコフ構造の抽出

$B_1, \dots, B_m \subset V$は，各$1 \leq i \leq m-1$について，$k(i) > i$が存在し$B_i \cap \left(\bigcup_{j>i} B_j\right) = B_i \cap B_{k(i)}$となるとき，RIP (Runnig Intersection Property) を持つという．$m = 2$のときは自動的にRIPとなる．$B_1, \dots, B_m$がRIPのとき，$E\left[\prod_{i=1}^m \chi_i(X_{B_i}) \,|\, N\right]$の逐次計算可能性を証明できる．

VのRIP部分集合列$B_1, \dots, B_m$が存在し，各jについてZ_jが$B_1, \dots, B_m$のいずれかに含まれるならば（それを$B_{\tau(j)}$とおく），期待値

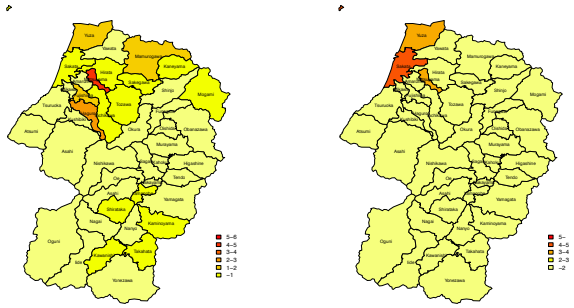
$$E\left[\prod_j^m \chi_j(X_{Z_j})\right] = E\left[\prod_{i=1}^m \chi_i(X_{B_i})\right], \quad \chi_i(X_{B_i}) := \prod_{j \in \tau^{-1}(i)} \chi_j(X_{Z_j})$$

は逐次計算が可能である．RIP部分集合列$B_1, \dots, B_m$は次の「コーダル拡張」で得られる．

0. 頂点集合を$V = \{1, \dots, n\}$，辺集合を$E = \{(i,j) \in V \times V \mid i, j \in Z, \exists Z \in \mathcal{Z}\}$とする無向グラフ$G = (V, E)$を定義する．
1. グラフに辺を加え（加える辺の集合をE_1とおく）拡張グラフ$\tilde{G} = (V, E \cup E_1)$をコーダルグラフとする（コーダル拡張）．
2. 拡張グラフ$\tilde{G}$の「極大クリークの完全列」$B_1, \dots, B_m$が求めるRIP列となる．

4　山形県胆嚢ガンデータの解析

1996–2000年，山形県市町村別の胆嚢ガン件数データ（丹後・高橋・横山, 2007; Tango, 2010）について2種類のスキャンウィンドウを試みた：



図．SMR (左) と Kulldorff統計量 (右)

[solo] 各市町村を単独でスキャン，ウィンドウ数は市町村数44．[solo+pair] 各市町村単独と隣接する2市町村のペアをスキャン，ウィンドウ数は154（ランダムに約半分76+78に分け，それぞれのp値を計算し，それを足し合わせた）．

表．検出された地域とそのp値

statistic	window	solo+pair	solo
7.651	{酒田, 遊佐}	0.00953	–
4.578	{酒田}	0.1847	0.0433
4.356	{酒田, 平田}	0.2247	–
4.247	{酒田, 三川}	*	–
3.924	{酒田, 余目}	*	–
3.570	{酒田, 八幡}	*	–
3.364	{松山}	*	0.1739
3.205	{藤島, 羽黒}	0.6458	–
3.071	{遊佐}	*	0.2065